

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 4 月 24 日 (24.04.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/033445 A1

(51) 国際特許分類: C07C 43/23,
41/46, A61K 31/085, 9/08, 47/12, 47/14, 47/18, 47/20,
47/22, 47/46, A61P 3/02, 9/00, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/10516

(22) 国際出願日: 2002 年 10 月 10 日 (10.10.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2001-312181
2001 年 10 月 10 日 (10.10.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 鐘淵化学工業株式会社 (KANEKA CORPORATION) [JP/JP];
〒530-8288 大阪府 大阪市 北区中之島 3 丁目 2 番 4 号
Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 藤井 健志
(FUJII, Kenji) [JP/JP]; 〒651-1202 兵庫県 神戸市 北

区花山中尾台 2 丁目 5-1 1 Hyogo (JP). 川辺 泰三 (KAWABE, Taizo) [JP/JP]; 〒672-8044 兵庫県 姫路市 飾磨区下野田 1 丁目 7-2 0 3 Hyogo (JP). 細江 和典 (HOSOE, Kazunori) [JP/JP]; 〒676-0025 兵庫県 高砂市 西畑 3 丁目 8-1 7 Hyogo (JP). 日高 隆義 (HIDAKA, Takayoshi) [JP/JP]; 〒655-0006 兵庫県 神戸市 垂水区本多聞 2 丁目 2 1-8 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 安富 康男, 外 (YASUTOMI, Yasuo et al.); 〒532-0011 大阪府 大阪市 淀川区西中島 5 丁目 4 番 2 0 号 中央ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AU, CA, CN, IN, KR, US.

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: STABILIZED COMPOSITIONS OF AQUEOUS REDUCED COENZYME Q SOLUTION

(54) 発明の名称: 還元型補酵素 Q 水溶液の安定化組成

(57) Abstract: It is intended to provide aqueous solutions containing reduced coenzyme Q having improved stability to oxidation over a long time with the use of reduced coenzyme Q which is hydrophobic and liable to be oxidized (i.e., being unstable). Aqueous solutions containing reduced coenzyme Q which contain the reduced coenzyme Q together with an antioxidant such as vitamin C and/or a chelating agent such as ethylenediaminetetraacetic acid. Thus, the reduced coenzyme Q can be maintained in a stable state over a long time.

(57) 要約:

本発明は、疎水性であると共に酸化を受けやすく不安定である還元型補酵素 Q を用いて、酸化に対してより安定的に維持できる、還元型補酵素 Q を含有する水溶液を提供するものである。

本発明により得られる還元型補酵素 Q を含有する水溶液は、還元型補酵素 Q、並びに、ビタミン C などの抗酸化剤および／またはエチレンジアミンテトラ酢酸などのキレート剤を含有する水溶液であって、還元型補酵素 Q を長期間、安定に維持できるものである。



WO 03/033445 A1

明細書

還元型補酵素Q水溶液の安定化組成

技術分野

- 5 本発明は、還元型補酵素Qを構成成分とする溶液に関し、特に還元型補酵素Qを酸化に対して安定的に維持するために抗酸化剤および／またはキレート剤を添加した水溶液に関する。

背景技術

- 10 補酵素Qは、細菌から哺乳動物まで広く生体に分布する必須成分であり、生体内の細胞中におけるミトコンドリアの電子伝達系構成成分として知られている。補酵素Qは、ミトコンドリア内において酸化と還元を繰り返すことで、電子伝達系における伝達成分としての機能を担っているほか、還元型補酵素Qは抗酸化作用をもつことが知られている。ヒトでは、補酵素Qの側鎖が繰り返し構造を10
15 個持つ、補酵素Q₁₀が主成分であり、生体内においては通常40～90%程度が還元型で存在している。補酵素Qの生理的作用としては、ミトコンドリア賦活作用によるエネルギー生産の活性化、心機能の活性化、細胞膜の安定化効果、抗酸化作用による細胞の保護効果などが挙げられている。

- 20 補酵素Qは種々の用途での使用が知られており、例えば、酸化型補酵素Q₁₀はその心臓に対する効果から鬱血性心不全薬として用いられている。医薬用途以外でも、ビタミン類同様、栄養剤、栄養補助剤として経口的に使用されている。しかし、補酵素Qは脂溶性が強く水に溶けにくいいため、実際の用途は経口剤および皮膚用剤のみしか知られていなかった。

- 25 近年、血中の酸化ストレスの増加による疾患の増悪が種々報告されるようになった。代表的なものとして、動脈硬化、糖尿病合併症などが挙げられる。これらの疾患では、血液中に存在する種々の酸化ストレスによる脂質変性などにより、疾患の発生あるいは増悪が起こっている。このような酸化ストレスによる影響を減少させるためには抗酸化剤の投与による抗酸化能の賦活が有効である。ビタミンEは、脂質過酸化の抑制により有効であると考えられる脂溶性の抗酸化物質の

代表的な化合物であり、疾患の予防などに幅広く用いられている。

近年、ビタミンEの抗酸化活性を十分に発揮させるためには還元型補酵素 Q_{10} の共存が重要であることが報告され（Bowry等、1993、J. American Chemical Society、115、6029-6044）、
5 補酵素Qの脂溶性抗酸化物質としての重要性が明らかになりつつある。

還元型補酵素Qはそれ自身でも強い抗酸化作用を持つため、可溶化して血中に充分量の還元型補酵素Qを送り込むことにより、血中の抗酸化活性を効果的に増加させることが可能となる。血中の抗酸化活性を増加させることは、虚血再還流時の血管障害、動脈硬化の再狭窄防止、脳梗塞後の血管障害の防止、動脈効果の
10 予防、糖尿病の合併症の予防など活性酸素種によって増悪が示唆されている多くの疾患に対して、幅広い有用性が考えられる。更に、新たな補給形態として点滴により体内へ送りこむことにより、経口による摂取ができない重症患者あるいは脳疾患患者への補酵素Qの供給が可能となる。このように補酵素Qを可溶化することは多くのメリットを生み出すことが予想される。

15 補酵素Qには酸化型と還元型が知られており、酸化型補酵素 Q_{10} （ユビデカレノンまたはユビキノン）の可溶化方法に関しては、従来から数多くの研究が行われてきた。

酸化型補酵素 Q_{10} の可溶化方法としては、リポソームによる被覆、界面活性剤あるいは油脂による懸濁など種々の方法が報告されている（特開平5-1863
20 40号公報、特開平7-69874号公報、特表2000-510841号公報）が、実用に供された例は少ない。その理由のひとつとして、酸化型補酵素 Q_{10} が抗酸化活性を示すためには還元酵素などによって還元型に変換される必要があるが、血中には還元酵素が存在しないため、注射などによる投与では血中の酸化ストレスに対する抗酸化活性が期待できないことが挙げられる。

25 一方、還元型補酵素 Q_{10} はそれ自体が抗酸化活性を有することから、上記のような疾患に対する有用性が大いに期待できる物質ではあるが、酸化を受けやすく不安定であるという欠点があり、実用には供しえなかった。還元型補酵素 Q_{10} のリポソーム被覆体を酸化還元酵素などの研究のために作製したという研究報告はあるが（Kishi等、1999、BioFactors、10、131-13

8)、用いられているリポソームは実験毎の用時調製例であり、安定的に還元型補酵素Qを維持できる可溶化方法については全く知られていなかった。

発明の要約

- 5 本発明は、還元型補酵素Qの酸化安定性を改良した水溶液を提供することを目的とする。

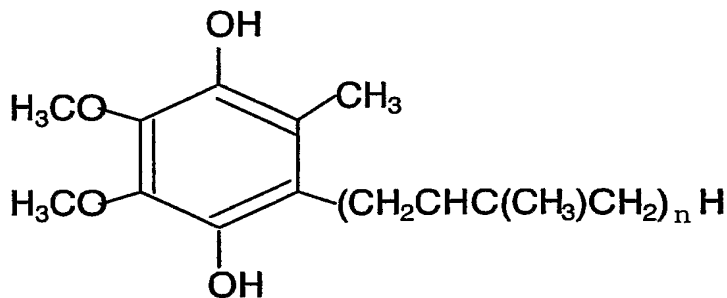
本発明者等は、上記の課題を克服するために研究を行った結果、還元型補酵素Qの安定性を高めるために適した水溶液の組成を見出し、本発明を完成するに至った。

- 10 即ち本発明は、還元型補酵素Qを含有する水溶液であって、その水溶液中に抗酸化剤および／またはキレート剤を含有することを特徴とする水溶液に関する。

発明の詳細な開示

本発明の水溶液は、下記式(1)；

15

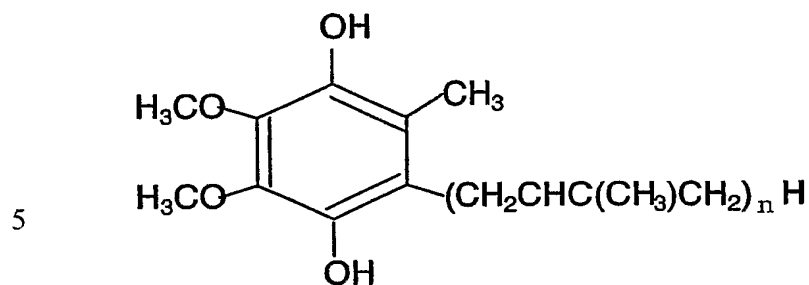


20

(1)

- (式中、nは1～12の整数を表す)で表される還元型補酵素Qを含有する水溶液であって、その水溶液中に抗酸化剤および／またはキレート剤を含有することを特徴とする。
- 25

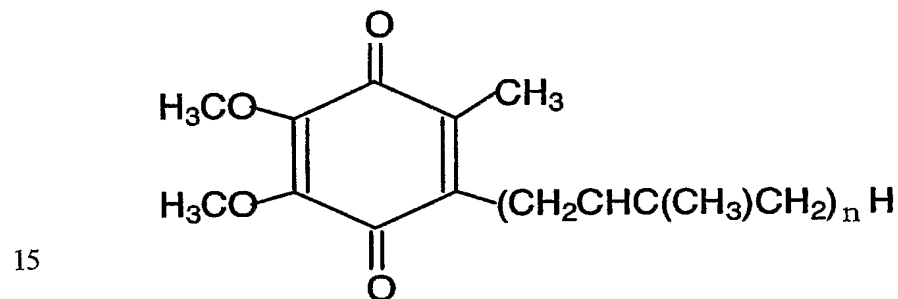
補酵素Qは、下記式(1)；



(1)

(式中、nは1～12の整数を表す)、および下記式(2)；

10



(2)

(式中、nは1～12の整数を表す)で表されるものを含有する。式(1)は還元型補酵素Qであり、式(2)は酸化型補酵素Qである。

本発明において、補酵素Qは、前記式(1)および(2)で表されるように、側鎖の繰り返し単位(式中n)が1～12のものを使用することができるが、側鎖繰り返し単位が10のもの、すなわち補酵素Q₁₀が特に好適に使用できる。

本発明において、還元型補酵素Qは酸化型補酵素Qを含有していてもよい。この場合、補酵素Q全量中、還元型補酵素Qを20重量%以上含有するのが好ましく、40重量%以上含有するのがより好ましく、60重量%以上含有するのがさらに好ましい。

上記還元型補酵素Qを得る方法としては特に限定されないが、例えば、合成、発酵、天然物からの抽出等の従来公知の方法により補酵素Qを得た後、クロマト

グラフィーにより溶出液中の還元型補酵素Q区分を濃縮する方法などを採用することができる。この場合には、必要に応じて上記補酵素Qに対し、水素化ほう素ナトリウム、亜ジチオン酸ナトリウム（ヒドロサルファイトナトリウム）等の一般的な還元剤を添加し、常法により上記補酵素Q中に含まれる酸化型補酵素Qを還元して還元型補酵素Qとした後にクロマトグラフィーによる濃縮を行っても良い。また、既存の高純度補酵素Qに上記還元剤を作用させる方法によっても得ることができる。

本発明の水溶液を得る方法としては特に限定されないが、例えば、（１）還元型補酵素Qと適当な抗酸化剤および／またはキレート剤を、適当な基剤を用いて被覆してリポソーム化することにより得ることができる。あるいは、（２）還元型補酵素Qを含有するリポソームに、適当な抗酸化剤および／またはキレート剤の水溶液を添加することにより得ることができる。あるいは、（３）還元型補酵素Qと適当な抗酸化剤および／またはキレート剤を、適当な界面活性剤により可溶化もしくは乳化することによっても得ることができる。

本発明の水溶液は、還元型補酵素Qと抗酸化剤および／またはキレート剤を含有するものであれば特に限定されないが、上記（１）、（２）のようにリポソームを用いて調製した場合、リポソームが水溶液中に分散した水溶液となり、また上記（３）のように界面活性剤を用いて調製した場合、還元型補酵素Qが可溶化もしくは乳化した水溶液となる。

本発明に用いることができる抗酸化剤としては特に限定されないが、例えば、クエン酸、クエン酸誘導体、ビタミンC、ビタミンC誘導体、プロブコール、リコペン、ビタミンA、カロテノイド類、ビタミンB、ビタミンB誘導体、フラボノイド類、ポリフェノール類、グルタチオン、セレン、チオ硫酸ナトリウム、ビタミンE、ビタミンE誘導体、スーパーオキシドディスムターゼ（SOD）、グルタチオンペルオキシダーゼ、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ、グルタチオン還元酵素、カタラーゼ、アスコルビン酸ペルオキシダーゼ、およびこれらの混合物などが挙げられる。

このうち、クエン酸、クエン酸誘導体、ビタミンC、ビタミンC誘導体、グルタチオン、チオ硫酸ナトリウムが好ましく、ビタミンC、クエン酸等がより好ま

しく、ビタミンCがさらに好ましい。

また、キレート剤としては特に限定されないが、例えば、エチレンジアミンテトラ酢酸およびその塩、エチレンジアミンジ酢酸およびその塩、ヒドロキシミノジ酢酸およびその塩、ヒドロキシエチルエチレンジアミンテトラ酢酸およびその塩、ジエチレントリアミンペンタ酢酸およびその塩、ニトリロトリ酢酸およびその塩、トリエチレンテトラアミンヘキサ酢酸およびその塩、ジカルボキシメチルグルタミン酸テトラナトリウム塩、ジヒドロキシメチルグリシン、1, 3-β-ロパンジアミンテトラ酢酸およびその塩、1, 3-ジアミノ-2-ヒドロキシβ-ロパンテトラ酢酸およびその塩、グルコン酸ナトリウム塩、ヒドロキシエチルイデンジホスホン酸、アルキレンホスホン酸、ホスホノブタントリカルボン酸、並びに、これらの混合物などが挙げられる。

このうち、エチレンジアミンテトラ酢酸およびその塩、ヒドロキシエチルエチレンジアミンテトラ酢酸およびその塩、ジエチレントリアミンペンタ酢酸およびその塩、グルコン酸ナトリウム塩、ヒドロキシエチルイデンジホスホン酸が好ましく、エチレンジアミンテトラ酢酸およびその塩がより好ましい。

本発明の水溶液においてリポソームを使用する場合、リポソームに使用する基剤としては、例えば精製大豆レシチン、ホスファチジルコリン等のリン脂質や、ジガラクトシルグリセリド等の糖脂質等が挙げられ、還元型補酵素Qの酸化に対する安定性の観点より、精製大豆レシチン、ホスファチジルコリン等が好ましい。

本発明の水溶液において界面活性剤を使用する場合、界面活性剤としては特に制限されないが、例えばカルボン酸塩型アニオン系界面活性剤等が挙げられ、還元型補酵素Qの酸化安定性の観点より、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等が好ましい。

本発明の水溶液において、還元型補酵素Qの濃度は特に制限されないが、酸化安定性、水溶液中での溶解性等の観点より、水溶液の体積に対する還元型補酵素Qの重量割合として0.001w/v%以上5w/v%以下が好ましく、0.05w/v%以上1w/v%以下がより好ましい。また、抗酸化剤の濃度も特に制限されないが、その有効性の観点より、水溶液全量に対し0.01w/v%以上50w/v%以下が好ましく、0.05w/v%以上10w/v%以下がより好

ましい。そして、キレート剤の濃度も特に制限されないが、その有効性の観点より、水溶液全量に対し0.001w/v%以上10w/v%以下が好ましく、0.005w/v%以上5w/v%以下がより好ましい。なお、上記抗酸化剤およびキレート剤の各濃度は、これらを単独で用いる場合も併用する場合にも適用されるものである。

本発明の水溶液のpHは特に制限されず、その用途によって異なるが、補酵素Qの安定性の観点より、pH1.0以上8.0以下が好ましく、pH2.0以上7.6以下がより好ましい。

上記のようにして調製される水溶液には、更に、薬剤学的に許容されている他の製剤素材を常法により適宜添加混合してもよい。添加しうる製剤素材としては特に限定されず、例えば、乳化剤、緊張化剤、緩衝剤、溶解補助剤、矯臭剤、防腐剤、安定化剤などが挙げられる。更に用途に即して、他の有効成分、例えば薬剤、栄養補助成分などを加えても良い。

本発明による水溶液組成物の保存方法としては、特に限定されず、低温保存（例えば、-80℃以上4℃以下）、密閉容器による嫌氣的保存、遮光保存などを用いることができる。

上記のようにして調製される本発明の水溶液は、酸化に対してより安定に還元型補酵素Qを維持することができる。

本発明による還元型補酵素Qを含有する水溶液は、医療用、化粧用、食品用、園芸用、酪農用など広い範囲で利用できる。具体的な形態としては、注射剤、輸液、液剤、点眼剤、内服用液剤、ローション剤、ヘヤートニック、化粧用乳液、スプレー液、エアロゾル、ドリンク液、液体肥料、保存溶液などが挙げられ、医療用としては、更に臓器移植時の保存溶液などとして用いることもできる。更に、動物用飼料などとしての使用も挙げられる。また、抗酸化溶液として、肉、魚など生鮮食品の保存用に用いることもできる。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を挙げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

(実施例 1) 抗酸化剤が、リポソームで被覆された還元型補酵素 Q_{10} に与える酸化安定性

5 リポソーム中での還元型補酵素 Q_{10} の酸化安定性を評価するために、 40°C の保存条件で、酸化安定性の悪い卵黄レシチン（レシチン、和光純薬工業社製）をリポソームの基剤として選択し、還元型補酵素 Q_{10} （ $0.005\text{ w/v}\%$ 含有）の酸化安定性を高められる物質の評価を実施した。

還元型補酵素 Q_{10} 含有リポソームは以下の方法にて作製した。すなわち、還元型補酵素 Q_{10} 粉末をエタノールに溶解し、 0.1 mg/ml の溶液とする。同様にエタノールに溶解したレシチン溶液（ 3.2 mg/ml ）を作製して、ともに
10 1 ml ずつ混合する。この混合溶液にクロロホルム 2 ml を添加した後、溶媒を減圧除去する。完全に溶媒を除去した後、 50 mM HEPES緩衝液（ $\text{pH}7.4$ ）を 2 ml 添加し、ミキサーにより脂質のフィルムを分散させ、乳白色の懸濁液を調製した。この懸濁液を窒素気流下、 4°C で 30 分間超音波処理して、リポ
15 ソームを形成させた後、 3000 rpm 、 20 分間遠心分離して、巨大分子を沈澱として除去した。遠心分離で沈澱しなかった部分を、還元型補酵素 Q_{10} のリポソーム溶液とした。

また、以下のようにして抗酸化剤あるいはキレート剤を、 $0.05\text{ w/v}\%$ 含有するリポソームを作製した。ビタミンEの場合には、 10 mg/ml のエタノール溶液を調製し、上記の還元型補酵素 Q_{10} 含有リポソーム作製過程のクロロホルム添加前に、還元型補酵素 Q_{10} 及びレシチンの混合溶液に添加し、以下同様に
20 リポソームを作製した。その他の水溶性の抗酸化剤あるいはキレート剤の場合には、上記HEPES緩衝液に $0.05\text{ w/v}\%$ となるよう抗酸化剤あるいはキレート剤を溶解して、リポソームを作製した。

25 このようにして、種々の抗酸化剤（酢酸ビタミンE、チオ硫酸ナトリウム、クエン酸、ビタミンC、ビタミンE（ α -トコフェロール））を含有するリポソームを作製し、空気雰囲気下、 40°C 保存での酸化安定性を、還元型補酵素 Q_{10} の維持率で評価した。

還元型補酵素 Q_{10} の維持率を求めるために、まずリポソーム溶液 0.05 ml

にヘキサン 1 m l を加え、30 秒間攪拌した後、遠心分離 (3000 r p m、1 分間) して、ヘキサン層と水層を分離させた。次に、ヘキサン層を分取し、窒素気流下で乾固した後、0.2 m l のエタノールで溶解し、H P L C にて定量を行った。H P L C は公知の分析条件にて電気化学的検出器を用いて、酸化型補酵素 Q₁₀ と還元型補酵素 Q₁₀ をそれぞれ定量した。還元型補酵素 Q₁₀ の維持率は、リポソーム作製時の還元型補酵素 Q₁₀ 量に対する百分率として求めた。

その結果、抗酸化剤を添加しないリポソームでは、保存 1 ~ 2 日後に維持率が 10 % 以下にまで酸化を受けたのに対し、酢酸ビタミン E を添加したリポソームでは保存 2 日後で 63 %、チオ硫酸ナトリウムを添加したリポソームでは保存 3 日後で 76 %、クエン酸を添加したリポソームでは保存 8 日後で 54 %、ビタミン C を添加したリポソームでは保存 15 日後で 68 % の維持率であった。しかし、ビタミン E (α-トコフェロール) の添加では、明らかな効果はみられなかった。

このように、抗酸化剤の種類により、リポソーム中の還元型補酵素 Q₁₀ の安定化に対して、強い効果を示すものとマイルドな効果を示すものがあることが判った。具体的には、ビタミン C が最も効果が強く、以下、クエン酸、チオ硫酸ナトリウム、酢酸ビタミン E、ビタミン E の順であった。

(実施例 2) キレート剤が、リポソームで被覆された還元型補酵素 Q₁₀ に与える酸化安定性

実施例 1 と同様にして、還元型補酵素 Q₁₀ の維持率に対するキレート剤の効果を評価した。エチレンジアミンテトラ酢酸を 0.05 w / v % 含有するリポソームを実施例 1 と同様の方法で作製し、空气中、40 °C で保存し、キレート剤の安定化効果を評価した。

キレート剤を添加しないリポソーム中の還元型補酵素 Q₁₀ は、保存 1 ~ 2 日後に維持率が 10 % 以下にまで酸化を受けたのに対し、エチレンジアミンテトラ酢酸を添加したリポソームでは保存 43 日後で 76 % の維持率であった。

キレート剤であるエチレンジアミンテトラ酢酸の酸化を受けやすい物質に対する保護作用が知られてはいたが、今回の結果のように抗酸化剤以上の強い保護効果を示すことは全く予想外の結果であった。

(実施例 3) 界面活性剤溶液に対する抗酸化剤の効果 (1)

0.005 w/v %還元型補酵素 Q_{10} の 0.1 %ポリソルベート 80 水溶液に対し、抗酸化剤としてビタミン C を 0.05 w/v %となるよう添加し、40℃
5 で保存して、抗酸化剤の効果を評価した。

抗酸化剤を添加しない溶液では保存 6 日後に維持率が 27 %になった。それに対し、ビタミン C 添加溶液では、保存 6 日後でも 88 %が還元型のままで維持されていた。

10 (実施例 4) 界面活性剤溶液に対する抗酸化剤の効果 (2)

0.005 w/v %の還元型補酵素 Q_{10} を含有する 0.1 %ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油溶液 (HCO-60 : 日光ケミカルズ社製) に、抗酸化剤としてビタミン C 又はクエン酸を 0.05 w/v %となるよう添加し、40℃で保存して、抗酸化剤の効果を評価した。

15 抗酸化剤を添加しない溶液では、保存 7 日後に維持率が 17 %になった。それに対し、ビタミン C 添加溶液では、保存 14 日後でも 73 %が還元型のままで維持されていた。クエン酸では保存 71 日後でも 61 %が還元型で維持されていた。

(実施例 5) 界面活性剤溶液に対するキレート剤の効果 (1)

20 抗酸化剤の代わりにキレート剤としてエチレンジアミンテトラ酢酸を用いた以外は実施例 3 と同様にして、キレート剤の効果を評価した。

キレート剤を添加しない溶液では保存 6 日後に維持率が 27 %になったのに対し、エチレンジアミンテトラ酢酸添加溶液では、リポソームの場合と同様に強い保護効果が見られ、保存 78 日後でも 80 %が還元型で維持されていた。

25

(実施例 6) 界面活性剤溶液に対するキレート剤の効果 (2)

抗酸化剤の代わりにキレート剤としてエチレンジアミンテトラ酢酸を用いた以外は実施例 4 と同様にして、キレート剤の効果を評価した。

キレート剤を添加しない溶液では保存 7 日後に維持率が 17 %になったのに対し

し、エチレンジアミンテトラ酢酸添加溶液では、保存 1 6 7 日後でも 7 4 % が還元型で維持されていた。このように 4 0 °C の高温条件下で、半年近い長期間に渡り、還元型補酵素 Q₁₀ を高い割合で維持できることは、全く予想外の結果であった。

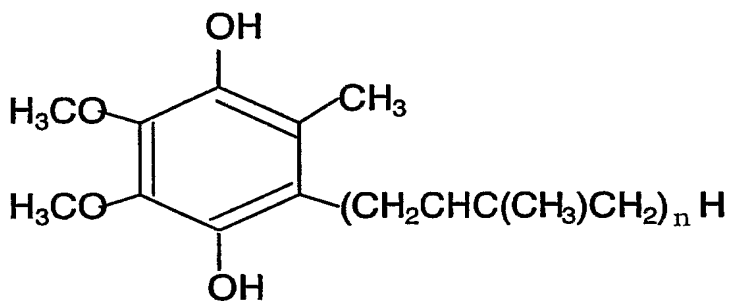
5

産業上の利用可能性

本発明により、抗酸化物質あるいは栄養補助成分として有用性の高い還元型補酵素 Q の液剤をより安定に供給できる。

請求の範囲

1. 下記式 (1) ;



10 (1)

(式中、 n は 1 ～ 12 の整数を表す) で表される還元型補酵素 Q を含有する水溶液であって、その水溶液中に抗酸化剤および／またはキレート剤を含有することを特徴とする水溶液。

15 2. 還元型補酵素 Q は、還元型補酵素 Q_{10} である請求の範囲第 1 項記載の水溶液。

20 3. 前記キレート剤がエチレンジアミンテトラ酢酸およびその塩、ヒドロキシエチルエチレンジアミンテトラ酢酸およびその塩、ジエチレントリアミンペンタ酢酸およびその塩、グルコン酸ナトリウム塩又はヒドロキシエチルイデンジホスホン酸であることを特徴とする請求の範囲第 1 又は 2 項記載の水溶液。

25 4. 前記抗酸化剤が、クエン酸、クエン酸誘導体、ビタミン C、ビタミン C 誘導体、グルタチオン又はチオ硫酸ナトリウムであることを特徴とする請求の範囲第 1 又は 2 項記載の水溶液。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/10516

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C43/23, 41/46, A61K31/085, 9/08, 47/12, 47/14,
A61K47/18, 47/20, 47/22, 47/46, A61P3/02, 9/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C43/23, 41/46, A61K31/085, 9/08, 47/12, 47/14,
A61K47/18, 47/20, 47/22, 47/46, A61P3/02, 9/00, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 01/52822 A1 (CHOPRA, Raj, K.), 26 July, 2001 (26.07.01), Claims; examples; Page 11 & EP 1251834 A1	1, 2, 4 3
X A	JP 54-119424 A (Ajinomoto Co., Inc.), 17 September, 1979 (17.09.79), Page 3, lower part; examples (Family: none)	1, 2, 4 3
A	EP 882450 A2 (Kaneka Corp.), 09 December, 1998 (09.12.98), & JP 10-330251 & US 6156802 A	1-4
A	WO 98/7417 A1 (Kaneka Corp.), 26 February, 1998 (26.02.98), & EP 956854 A1 & JP 10-109933 A & US 6184255 B1	1-4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
10 January, 2003 (10.01.03)

Date of mailing of the international search report
04 February, 2003 (04.02.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07C43/23, 41/46, A61K31/085, 9/08, 47/12, 47/14, A61K47/18, 47/20, 47/22, 47/46, A61P3/02, 9/00, 43/00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07C43/23, 41/46, A61K31/085, 9/08, 47/12, 47/14, A61K47/18, 47/20, 47/22, 47/46, A61P3/02, 9/00, 43/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO 01/52822 A1 (CHOPRA, Raj, K.), 2001.07.26, CLAIMS, EXAMPLES, p.11 & EP 1251834 A1	1, 2, 4 3
X A	JP 54-119424 A (味の素株式会社), 1979.09.17, 第3頁下欄、実施 例 (ファミリーなし)	1, 2, 4 3
A	EP 882450 A2 (KANEKA CORPORATION), 1998.12.09 & JP 10-330251 A & US 6156802 A	1-4
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 10.01.03	国際調査報告の発送日 04.02.03	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 松本 直子 電話番号 03-3581-1101 内線 3443	4H 9546

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 98/7417 A1(鐘淵化学工業株式会社), 1998. 02. 26 & EP 956854 A1 & JP 10-109933 A & US 6184255 B1	1 - 4